

Plasma-Thromboplastin-Antecedent

von

HANS-JÜRGEN von MENGDEN

1966

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg im Breisgau

Direktor: Professor Dr. Wilhelm Künzer

PLASMA-THROMBOPLASTIN-ANTECEDENT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Hans-Jürgen von Mengden

geboren in

Bad Mergentheim

1965



Dekan: Professor Dr. Kalkoff

Referent: Professor Dr. Künzer

Meinen Eltern gewidmet

Herrn Professor Dr. Künzer danke ich für die
freundliche Überlassung des Themas.

INHALTSVERZEICHNIS

<u>I. ÜBERBLICK</u>	Seite 1-4
<u>II. BIOCHEMIE DES FAKTORS XI</u>	Seite 5-12
1. Anwesenheit in Plasmafraktionen	
a. Elektrophorese	
b. Ammoniumsulfatfällung	
c. Cohnsche Fraktionen	
2. Stabilität	
3. Adsorption	
4. Isolierung	
5. Eingreifen des Faktors XI in den Gerinnungsprozeß	
a. Kontaktaktivierung	
b. Gerinnungsablauf	
<u>III. DIAGNOSTIK</u>	Seite 13-22
1. Gerinnungsteste	
a. Thromelastogramm (TEG)	
b. Bestimmung der Blutungszeit	
c. Bestimmung der Gerinnungszeit	
d. Bestimmung der Rekalkifizierungszeit	
e. Bestimmung der Heparintoleranzzeit	
f. Quick-Test	
g. Prothrombinverbrauchstest	
h. Thromboplastingenerationstest	
Thrombokinasebildungstest	
i. Filter-Cel-Test	
2. Mischversuche	
<u>IV. KLINIK DES PTA-MANGELS</u>	Seite 23-35
1. Vererbung	
2. Anamnese	
3. Symptomatologie	
4. Kombinierte Defekte	
5. Antikoagulantien - Hemmkörper	
6. Besonderheiten des PTA-Mangels	
7. Prognose	
<u>V. THERAPIE</u>	Seite 36-37
<u>VI. ZUSAMMENFASSUNG</u>	Seite 37-40
<u>VII. LITERATURVERZEICHNIS</u>	Seite 41-50

I. ÜBERBLICK

Im Jahre 1803 beschrieb O t t o erstmals das Krankheitsbild der Hämophilie. Noch vor 20 Jahren glaubte man, daß alle pathologischen Blutungen Symptome dieser einen Blutungskrankheit seien, daß diese ausschließlich bei Männern aufträte und von weiblichen Konduktoren übertragen würde. Die unterschiedlichen Symptome betrachtete man als Ausdruck der individuellen Konstitution des einzelnen Bluters. Erst 1947 wurde diese Vorstellung in Frage gestellt. P a v l o v s k y konnte damals nämlich feststellen, daß Blut oder Plasma von einigen Hämophilen die Eigenschaft besitzt, den Gerinnungsdefekt anderer Hämophiler zu korrigieren.

Unabhängig voneinander beschrieben wenige Jahre später A g g e l e r u. Mitarb., B i g g s u. Mitarb., sowie S c h u l m a n n und S m i t h einen neuen Blutgerinnungsfaktor. Dieser wurde von A g g e l e r Plasma-Thromboplastin-Component (PTC) genannt, von B i g g s Christmas-Faktor. Während sich das Antihämophile Globulin (AHG), dessen Mangel das Bild der klassischen Hämophilie hervorruft, nur in normalem Plasma nachweisen ließ, fand man PTC außer in Normalplasma auch in normalem Serum. Beide Defekte - sowohl ein AHG- als auch ein PTC-Mangel - verursachen das klinische Bild der Hämophilie. Nur laboratoriumsdiagnostisch sind die beiden voneinander abzutrennen. Sie werden als

Hämophilie A (AHG-Mangel) und Hämophilie B (PTC-Mangel) bezeichnet.

1953, also nur ein Jahr nach der Entdeckung des PTC-Faktors, beschrieb R o s e n t h a l (64) einen Hämophilen, dessen Plasma sowohl den Gerinnungsdefekt einer Hämophilie A, als auch den einer Hämophilie B korrigierte. R o s e n t h a l nannte den Faktor, auf dessen Mangel diese Gerinnungsstörung beruhte, Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA). Interessanterweise trat dieses Krankheitsbild - im Gegensatz zu Hämophilie A und B - auch bei Frauen auf. Unter der Bezeichnung "Rosenthal-Syndrom" wurde es als 3. Form einer Gerinnungsstörung der Vorphase schließlich von den beiden anderen unterschieden.

In der Folgezeit wurden mehrere Faktoren beschrieben und definiert, die in den Gerinnungsablauf eingreifen. Unter ihnen fand man auch einen weiteren Faktor der Vorphase des Gerinnungsprozesses - in welcher AHG, PTC und PTA erforderlich sind - , nämlich den Hageman-Faktor (HF). Dieser Faktor ist für eine normale Blutgerinnung im Reagenzglas notwendig, eigenartigerweise zeigt sein Mangel keine klinischen Symptome.

Von vielen Autoren wurde die Existenz des PTA zunächst heftig diskutiert. J o h n s o n u. Mitarb. hielten das Rosenthal-Syndrom für einen kombinierten AHG- und PTC-Mangel, S o u l i e r u. Mitarb. glaubten die Identität des Hageman-Faktors und des PTA beweisen zu können, andere vertraten die Ansicht, der Stuart-Prower-Faktor

und PTA seien ein und dasselbe. Daß PTA tatsächlich ein eigenständiger Faktor ist, konnte F i s c h (25) beweisen. Aus einem angereicherten, an BaSO_4 adsorbier-ten Serum erhielt er durch elektrophoretische Trennung eine Proteinfraction, die zwischen den β - und γ -Globu-
linen wandert. Mit Hilfe dieser Eiweißfraktion ließ sich ein kongenitaler PTA-Mangel korrigieren, während alle anderen Gerinnungsdefekte, auch Hämophilie A und B unbeeinflusst blieben.

Nach dem "Internationalen Komitee für Blutgerinnungs-faktoren" werden die erwähnten Faktoren folgendermaßen benannt: Antihämophiles Globulin (AHG) = Faktor VIII = Antihämophiler Faktor A (AHF-A); Plasma-Thromboplastin-Component (PTC) = Faktor IX = Antihämophiler Faktor B (AHF-B); Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA) = Faktor XI; Hageman-Faktor (HF) = Faktor XII; Reaktions-
produkt aus Faktor XI und Faktor XII = Antihämophiler Faktor C (AHF-C).

In den vergangenen 10 Jahren sind viele Berichte erschie-
nen, die sich mit dem PTA-Mangel befassen. Dazu wurden in jüngerer Zeit Gerinnungsanomalien beschrieben, deren Ursache in einem Mangel an mehreren der vier oben ge-
nannten Faktoren der Vorphase der Blutgerinnung lag.

In den uns erreichbaren Berichten fanden wir insgesamt 236 Patienten (128 männliche, 108 weibliche), deren Diagnose als gesichert gilt (1)(3)(4)(5)(7)(9)(11)(12)
(13)(14)(15)(16)(17)(22)(25)(26)(28)(30)(32)(33)(43)(44)

(48)(49)(51)(54)(55)(57)(58)(62)(63)(65)(68)(69)(71)(75)
(76)(78)(81)(83)(84)(85)(86). Bei 160 Patienten (83
männlichen, 77 weiblichen) wurden detaillierte Angaben
über das klinische Bild und die Gerinnungsteste gemacht.
Die exakten diagnostischen Möglichkeiten zur Auffindung
eines PTA-Mangels sind jedoch im Allgemeinen recht
zurückhaltend beurteilt worden.

Mit dieser Arbeit soll versucht werden, aus der erreich-
baren Literatur einen Überblick über den PTA-Mangel zu
geben. Insbesondere wird hierbei seine Biochemie,
Diagnostik und Klinik erörtert.

II. BIOCHEMIE DES PARFORS XI

1. Anwesenheit in Plasmafraktionen

a. Elektrophorese

Nach B a c h m a n n u. Mitarb. (4) sowie R o s e n t h a l und G e n d e l m a n n (67) wandert PTA in der Papier-elektrophorese zwischen den β_1 - und γ -Globulinen. PTA wird als β_2 -Globulin angesehen. S c h m u t z l e r (69) ordnet aufgrund elektrophoretischer Bestimmungen PTA ebenfalls den β -Globulinen zu. Dagegen fanden B ü t l e r u. Mitarb. (11), daß PTA wie ein γ -Globulin wandere; dieser Meinung schlossen sich mehrere Autoren an. Die Frage der PTA-Zugehörigkeit im Elektrophorese-Diagramm ist demzufolge noch offen und bedarf weiterer Abklärung.

b. Ammoniumsulfatfällung

Eine Ausfällung des PTA aus Plasma ist mit Ammonium-sulfat möglich. Die zur Fällung des PTA notwendige Ammoniumsulfatkonzentration bezeichnet

B i g g s. u. Mitarb. (9)	als 33% bis 50%
R a m o t u. Mitarb. (55)	als 0% bis 33%
R o s e n t h a l (67)	als 25% bis 33%
S c h m u t z l e r (69)	als 25% bis 30%
S o u l i e r u. Miarb. (73)	als 30% bis 50%
S t e f a n i n i (74)	als 25% bis 29%.

c. Cohnsche Fraktionen

Ursprünglich fand R o s e n t h a l PTA überhaupt nicht in den Cohnschen Fraktionen. Später (67) gab er an, daß PTA in der Fraktion IV-1 sei, Fraktion I und III geringe Mengen aufweise, und daß PTA in den Fraktionen II, IV-4 und V nicht aufzufinden sei. S c h m u t z l e r (69) wies PTA hauptsächlich in den Fraktionen III und IV nach, S t e f a n i n i (74) in IV und etwas geringer in Fraktion I. Am häufigsten wurde der Befund von R o s e n t h a l bestätigt.

2. Stabilität

Die PTA-Aktivität bleibt bei Zimmertemperatur vier Monate lang stabil, in gefrorenem Citrat-Plasma und -Serum (bei -10°C bis -20°C) sogar zwei Jahre lang (62). Bei -4°C stellten P e r r y u. Mitarb. (51) noch nach dreimonatiger Lagerung kein Nachlassen der PTA-Aktivität fest. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen W i f f e l s und W a l p o t (86). Y i n und D u c k e r t (89) prüften die Stabilität einer HF-PTA-Fraktion und fanden folgende Werte: HF-PTA ist bei

- 25°C noch nach 1 Jahr sehr aktiv
- + 4°C noch nach 8 Wochen sehr aktiv
- + 22°C noch nach 4 Wochen sehr aktiv
- + 37°C noch nach 3 Wochen sehr aktiv
- + 56°C nach 3 Stunden teilweise zerstört
- + 62°C nach 20 Minuten zerstört.

V r e e k e n und H o o r w e g (83) sowie W i f f e l s und W a l p o t (86) fanden nach Erhitzen auf 56°C PTA nach 5 Minuten noch voll aktiv, nach

Erhitzen auf 60°C war die Aktivität nach 10 Minuten allerdings deutlich gemindert. R o s e n t h a l (64) zeigte, daß der PTA-Faktor unter Hitzeeinwirkung von 60°C nach 20 Minuten fast völlig inaktiviert ist. R a m o t u. Mitarb. (55) erhitzten Plasma auf 58°C und erhielten bereits nach 10 Minuten eine Aktivitätsminderung des PTA. Davon deutlich abweichende Ergebnisse erhielten nur C a m p b e l l u. Mitarb. (13). Demzufolge kann man die nach Y i n und D u c k e r t (89) oben aufgeführten Daten wohl als zutreffend ansehen.

3. Adsorption

Der PTA-Faktor wird nur in geringem Maße an BaSO_4 , BaCO_3 , $\text{Al}(\text{OH})_3$ und Seitz-Filter adsorbiert, wie R o s e n t h a l und Mitarb. (66), sowie B ü t l e r u. Mitarb. (11) feststellten. Zunächst herrschte die Meinung vor, PTA würde durch anorganische Adsorbanten überhaupt nicht adsorbiert werden. R a m o t u. Mitarb. (55) gelang es aber, aus BaSO_4 , das vorher mit Plasma inkubiert worden war, mit Hilfe von Citrat eine geringe Menge PTA wieder zu eluieren. Diese Fähigkeit des BaSO_4 , PTA zu adsorbieren, wurde schließlich von den meisten Autoren bestätigt.

R a m o t (55) und R o s e n t h a l (67) behandelten Plasma mit 50%igem Asbestfilter und konnten danach eine eindeutige Verminderung der PTA-Aktivität nachweisen. Eine Behandlung mit 20%igem Asbestfilter ergab ebenfalls einen Aktivitätsverlust, jedoch in wesentlich geringerem Ausmaße.

H o r o w i t z u. Mitarb. (33), vor allem aber S o u l i e r und P r o u - W a r t e l l e (72)

untersuchten die Adsorptionsmöglichkeiten an Glas und kieselguhrähnlichen Kontaktstoffen. S o u l i e r (72) bewies dann auch, daß PTA von solchen anorganischen Stoffen tatsächlich adsorbiert werden kann.

4. Isolierung

Eine relative Isolierung des PTA gestattet 30 Minuten langes Erhitzen eines Plasmas auf 56°C . Nach dieser Zeit ist nämlich HF, der mit PTA im Gerinnungsmechanismus aufs engste verkettet ist, völlig inaktiviert. Damit steht eine relativ reine PTA-Fraktion zur Verfügung, mit der sich bestimmte Tests durchführen lassen.

Eine weitere Möglichkeit, PTA zu isolieren, bietet sich in der Adsorption an BaSO_4 . Es gelang nämlich R a m o t u. Mitarb. (55) aus BaSO_4 eine PTA-Fraktion zu eluieren und zu isolieren, nachdem das BaSO_4 mit Plasma inkubiert war.

F i s c h, D u c k e r t und K o l l e r (24) gaben eine detaillierte Beschreibung der elektrophoretischen Trennung der einzelnen Gerinnungsfaktoren. Mit Hilfe der von ihnen beschriebenen Papierelektrophorese ließ sich der PTA-Faktor rein darstellen.

Wohl die exakteste Methode beschrieb S o u l i e r (72) für PTA und L i n und Mitarbeiter (89) für eine HF-PTA-Fraktion. Sie eluierten das an Filter-Cel (oder ähnliche Substanzen) adsorbierte PTA durch 7%ige NaCl. In diesem Eluat fand sich eine aktive PTA-Fraktion.

5. Eingreifen des Faktor XII in den Gerinnungsprozess

a. Kontaktaktivierung

Während des Gerinnungsablaufes wird der Faktor VIII (AHG) völlig aufgebraucht, dagegen überstehen PTC und PTA den Gerinnungsvorgang ohne Aktivitätsverlust. Eine Aktivitätssteigerung des PTA nach Tiefkühlung eines Plasmas konnten R o s e n t h a l u. Mitarb. (66) nachweisen. Sie zeigten, daß ein Plasma mit geringem PTA-Mangel nach Tiefkühlung in der Lage ist, den PTA-Mangel eines andern Plasmas zu korrigieren. B i g g s u. Mitarb. (7), P e r r y u. Mitarb. (51), R a m o t u. Mitarb. (55), V r e e k e n u. Mitarb. (83) sowie andere Autoren versuchten diese seltsame Aktivitätssteigerung mit verschiedener Theorien zu erklären. Das Verschwinden eines Hemmkörpers oder die Aktivierung eines inaktiven Komplexes während Tiefkühlung bzw. Lagerung von Plasma diskutierten R a t n o f f und R o s e n b l u m (60). R o s e n t h a l und G e n d e l m a n n (67) stellten ähnliche Theorien auf: 1. In der gefrorenen Probe könnten irgendwelche Gerinnungsreaktionen auftreten, die den PTA-Mangel kompensieren. 2. Bei der Lagerung verschwinden irgendwelche Hemmstoffe. V r e e k e n und H o o r w e g (83) erörterten die Möglichkeit, daß entweder ein Inhibitor gegen PTA während der Lagerung zerstört würde, oder daß während dieser Zeit aus einem Profaktor PTA entstehen könnte.

Zur Klärung dieser Fragen müßte man zunächst die Wirkungsweise des HF genauer betrachten. Dieser Faktor hat die Fähigkeit durch Kontakt mit Glas oder sonstigen kieselguhrähnlichen Stoffen den Gerinnungsablauf auszulösen. Durch diesen Kontakt wird HF aktiviert. Nach

neueren Arbeiten von M a m m e n (42), R a t n o f f u. Mitarb. (60) sowie S o u l i e r und Mitarb. (72) (73 soll die Aktivierung des HF tatsächlich durch Adsorption eines direkt gegen HF gerichteten Inhibitors erfolgen, der mit dem HF ein Gleichgewicht hält. Diese Adsorption des Inhibitors bewirken Glas, Celite, Filter-Cel und ähnliche Stoffe. Der so aktivierte HF aktiviert nun PTA, das das Substrat des aktivierten HF ist. Eine enzymatische Wirkung (60) ergibt sich erst durch die Bildung eines Produktes aus aktiviertem HF einerseits und PTA andererseits. Die Entstehung dieses Produktes ist also notwendigerweise an die Anwesenheit eines adsorbierenden Agens gebunden. Dieses Produkt aus HF und PTA wird auch 3. prothromboplastischer Faktor oder antinämophiler Faktor C genannt (AHF-C). AHF-C ist sehr instabil und läßt sich weder aus HF- noch aus PTA-Mangel-Plasma gewinnen. S o u l i e r u. Mitarb. (73) bewiesen, daß HF der einzige aktivierbare Faktor ist. Sie zeigten, daß eine Substanz, wie Celite HF adsorbieren und aktivieren kann, PTA jedoch in Abwesenheit von HF nur adsorbiert. Die Aktivierung des PTA ist also in vitro nur über HF möglich. Daraus ergibt sich, daß eine Steigerung der PTA-Aktivität während der Lagerung u. Tiefkühlung eines PTA-Mangel-Plasmas primär auf der Anwesenheit von HF beruht.

b. Gerinnungsablauf

Lange Zeit war es unklar, in welchem Zusammenhang der PTA-Faktor mit den anderen Faktoren der ersten Phase des Gerinnungsprozesses steht. Zunächst ordneten S c a r d i g l i und G u i d i (68) PTA in einen "prae-thromboplastischen Komplex" ein. Dieser sollte aus PTA,

einem Cofaktor (CFA) und AHG bestehen. Dabei würde der - nach S c a r d i g l i (68) biochemisch mit PTA identischer - Cofaktor als Aktivator des PTA, und dieses in aktiviertem Zustand als Aktivator des AHG auftreten. B a c h m a n n u. Mitarb. (4) glaubten auf Grund verschiedener Untersuchungen, einen engen Zusammenhang zwischen PTA und PTC zeigen zu können. Sie fanden nämlich, daß der PTC-Gehalt in PTA-Mangel-Blut durch Zugabe sicher Faktor IX-freier Seren erhöht werden kann. Die Autoren schlossen daraus, daß das in PTC-freien Seren enthaltene PTA als Aktivator des PTC fungiert. S o u l i e r u. Mitarb. (73) gelang diese Aktivierung in HF-Mangel-Plasma auffallenderweise nicht. Y i n und D u c k e r t (90), B ü t l e r u. Mitarb. (11) sowie S o u l i e r u. Mitarb. (72) gelang schließlich der Nachweis, daß HF - durch Kontaktstoffe aktiviert - als Aktivator des PTA in Aktion tritt. Bei dieser Reaktion wird der dritte prothromboplastische Faktor AHF-C gebildet. Nach Y i n und D u c k e r t (90) ist AHF-C für das Auftreten einer Faktor IX-Aktivität in vitro unumgänglich notwendig. Aufgrund dieser Erkenntnisse läßt sich ein Schema des Gerinnungsablaufes in Anlehnung an V o s s (82) folgendermaßen darstellen: Siehe "Gerinnungsschema" Seite 12.

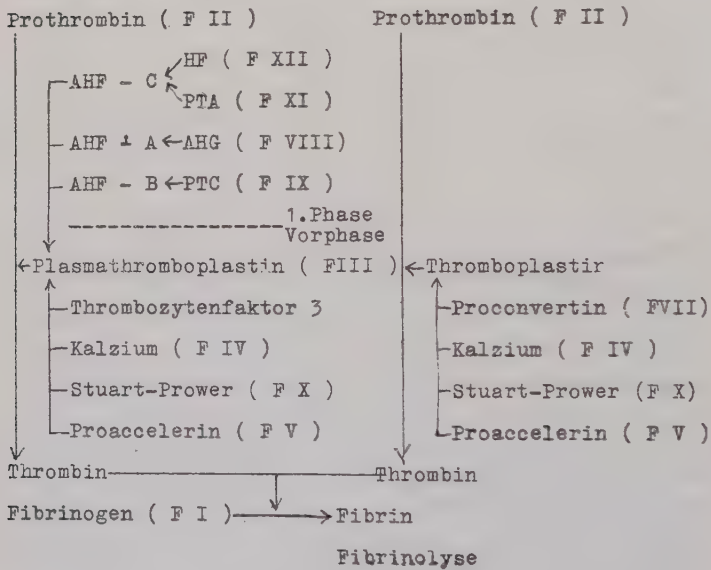
Thromboplastin ist das Produkt der ersten Phase der Blutgerinnung (Vorphase). In der zweiten oder cothromboplastischen Stufe (75) kombiniert sich das neugeformte Plasmathromboplastin (FIII) mit einem labilen Protein (F 3), zwei stabilen Proteinen (FV, FX) und Ca^{++} (FIV), dessen Erforderlichkeit S o u l i e r (73) und W r i g h t (88) jedoch anzweifeln.

Das Produkt dieser Stufe erlaubt erst die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Schließlich bewirkt das Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin.

Gerinnungsschema

"Inneres System"

"Äußeres System"



III. DIAGNOSTIK

=====

1. Gerinnungsteste

a. Thrombelastogramm (TEG)

Steht die Frage eines Gerinnungsdefektes zur Diskussion, so ist das Thrombelastogramm als erste Untersuchungsmethode in Betracht zu ziehen. Dabei ist nach S c h n e i d e r u. Mitarb. (70) Citratblut bei geeigneter Rekalkifizierungstechnik wertvoller als Nativblut, da die Ergebnisse besser zu definieren und damit zu vergleichen sind. Man kann das Thrombelastogramm wohl als den exaktesten Globaltest des gesamten Gerinnungsablaufes bezeichnen. Bei einem PTA-Mangel findet man im TEG wie bei allen Gerinnungsdefekten der Vorphase eine verlängerte Reaktionszeit (r), eine verlängerte Thrombusbildungszeit (k) und eine verminderte Thrombuselastizität (ma).

b. Bestimmung der Blutungszeit

Die Blutungszeitbestimmung sollte bei der Abklärung unklarer Blutungen ebenfalls einer der ersten Tests sein, die durchgeführt werden. Bei normaler Blutungszeit kann man nämlich einen vaskulären Defekt bereits ausschließen (1). - Die Abbildungen 1 und 2 a zeigen, daß 56 % aller PTA-Mangel-Pat. normale Blutungszeiten hatten. Nur bei 44 % fanden sich pathologisch verlängerte Werte. Zu einem ähnl. Ergebnis kamen auch A g g e l e r u. Mitarb. (1), v a n C r e v e l d u. Mitarb. (16) sowie R o s e n t h a l u. Mitarb. (65). Mithin kann die Bestimmung der Blutungszeit bei PTA-Mangel diagnostisch nicht verwertet werden.

c. Bestimmung der Gerinnungszeit

Viele Autoren bestimmten die Gerinnungszeiten ihrer Pat. in normalen Glasröhrchen und in silikonisierten

Abb. 1: Blutungszeiten von 27 PTA-Mangel-Patienten.

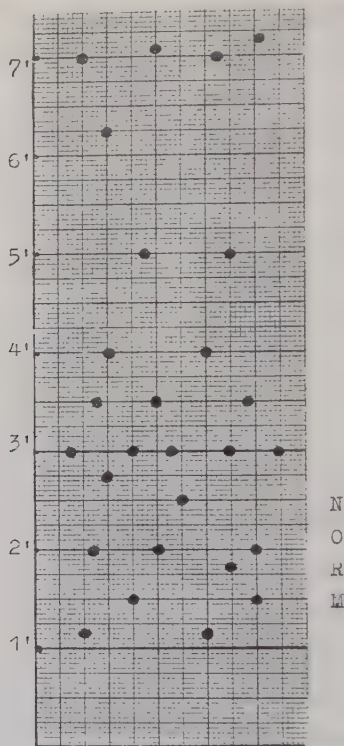
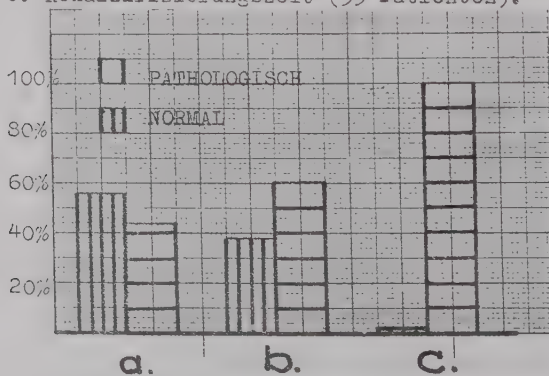


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der pathologischen und Normalwert bei: a. Blutungszeit (27 Patienten), b. Gerinnungszeit (70 Patienten), c. Rekalkifizierungszeit (33 Patienten).



Reagenzgläsern. Die in Abb. 3 eingetragenen Werte sind Ergebnisse aus Untersuchungen, die in normalem Glas durchgeführt wurden.

B a c h m a n n u. Mitarb. (4), B i g g s u. Mitarb. (7) sowie R o s e n t h a l u. Mitarb. (65) fanden diesen Test bei all ihren Untersuchungen pathologisch verlängert. Bei unseren Aufstellungen (Abb. 2 b und 3) haben immerhin 61 % aller PTA-Mangel-Patienten verlängerte und nur 39 % normale Gerinnungszeiten. So kann die Bestimmung der Gerinnungszeit - selbstverständlich nur im Zusammenhang mit anderen Gerinnungstesten - doch häufig die Diagnose eines PTA-Mangels erleichtern.

Abb. 3: Gerinnungszeiten von 70 PTA-Mangel-Patienten.

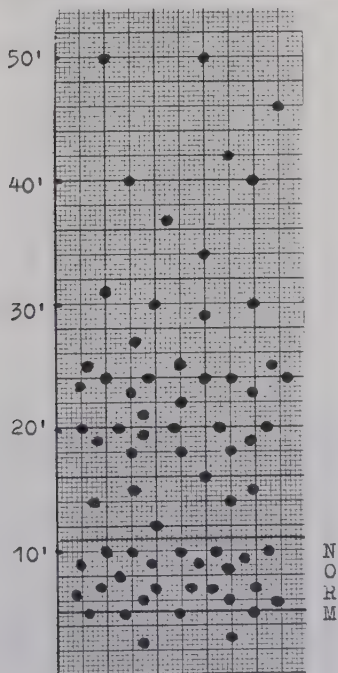
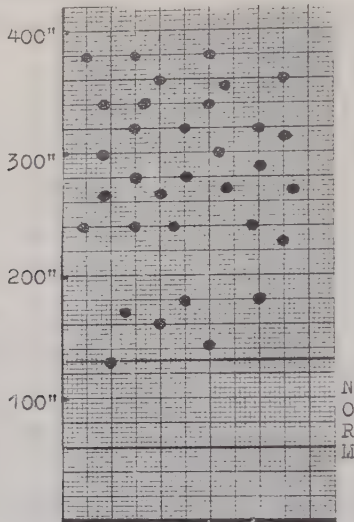


Abb. 4: Rekalkifizierungszeit von 33 PTA-Mangel-Patienten



d. Bestimmung der Rekalkifizierungszeit

V o s s (82) bezeichnete die Rekalkifizierungszeit von thrombocytenhaltigem Zitratplasma als wertvollen Globaltest für das "innere System" der Blutgerinnung. Wir fanden bei allen PTA-Mangel-Patienten (Abb. 2 c und 4) pathologische Werte der Rekalkifizierungszeiten. Offensichtlich erhält man bei einem PTA-Mangel regelmäßig pathologische Ergebnisse dieses Tests.

e. Bestimmung der Heparintoleranzzeit

Wiederholt fanden v a n C r e v e l d und V e d e r (16) pathologisch verlängerte Heparintoleranzzeiten bei PTA-Mangel-Patienten, dagegen erbrachten R o s e n - t h a l s (65) Untersuchungen ausschließlich Normalwerte. In den Diagrammen mit sämtlichen Heparintoleranzzeiten (Abb. 5 und 6 a) zeigten sich 50 % pathologisch und 50 % normal bzw. gegenüber der Norm verkürzt.

Abb. 5: Heparintoleranzzeiten von 25 PTA-Mangel-Patienten

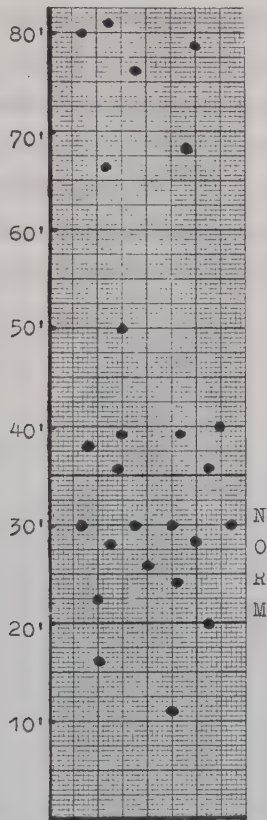
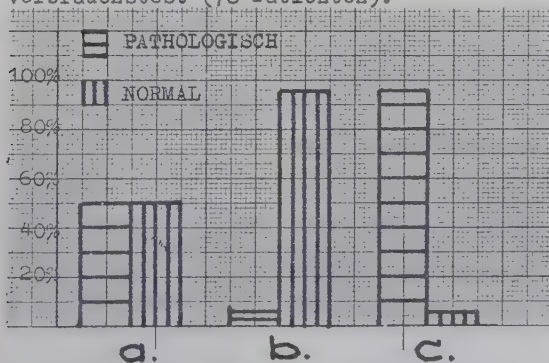


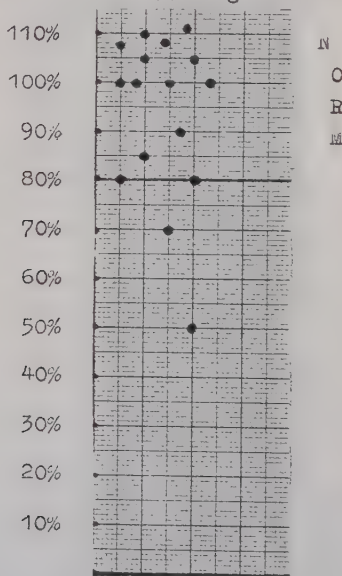
Abb. 6: Prozentuale Verteilung der pathologischen und der Normalwerte bei: a. Heparintoleranzzeit (25 Patienten), b. Quickwert (16 Patienten), c. Promthrombinverbrauchstest (78 Patienten).



f. Quick-Test

Bei normalem Quickwert läßt sich ein Mangel an Faktor II, Faktor VII und Faktor X ausschließen (1), PTA beeinflußt also den Quickwert nicht. So fanden wir (Abb.6b und 7) bei 95% der PTA-Mangel-Patienten Normalwerte. Daß der Quickwert bei der Diagnostik einer unklaren Gerinnungsstörung jedoch wertvolle Dienste leistet, ist nach dem oben erwähnten offenkundig.

Abb.7: Quick-Werte von 16 PTA-Mangel-Patienten



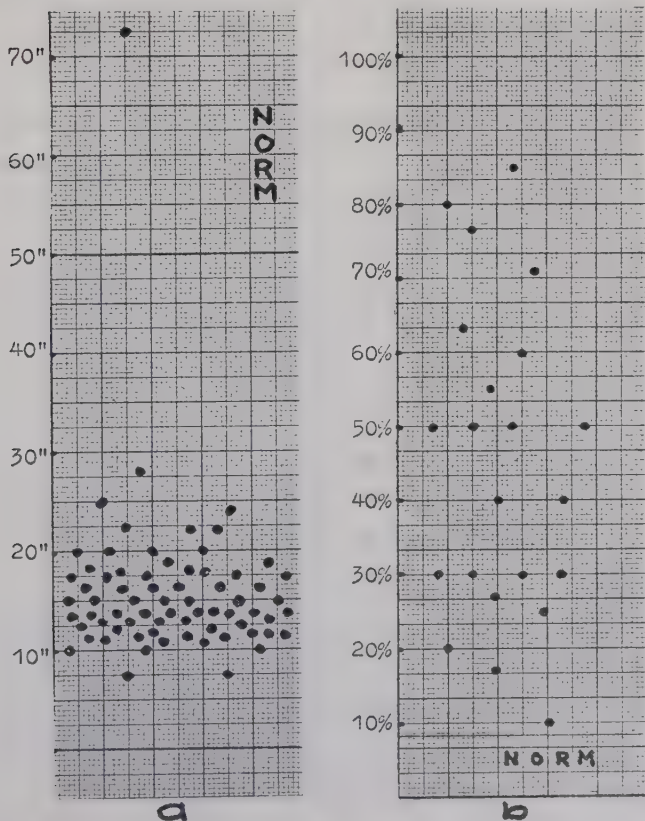
g. Prothrombinverbrauchstest

Nach B a c h m a n n u. Mitarb. (4), Biggs u. Mitarb. (7), S t e g u. Mitarb. (75) sowie W i f f e l s u. Mitarb. (86) spricht ein pathologisches Ergebnis des Prothrombinverbrauchstestes eindeutig für einen Defekt in der Vorphase des Gerinnungsablaufes.

Ein PTA-Mangel äußert sich also in einem verringerten Verbrauch an Prothrombin, das ja durch die Thrombokinasen in Thrombin umgebaut wird. Daraus kann man die Bedeutung des Prothrombinverbrauchstestes für die Diagnostik des PTA-Mangels - aber auch aller anderen Vorphasendefekte deutlich ersehen.

Die Werte dieses Testes werden sowohl in Sekunden, als auch in Prozenten angegeben, wie die Abb. 8 a und b zeigen. Wir fanden bei 95 % der PTA-Mangel-Patienten einen gestörten Prothrombinverbrauch.

Abb. 8: Prothrombinverbrauchsteste: a. in Sekunden (22 Patienten), b. Restprothrombin in Prozenten (78 Patienten).



h. Thromboplastingenerationstest (TGT)

Thrombokinasenbildungstest

Mit diesem von B i g g s und D o u g l a s (6) beschriebenen Test läßt sich ein PTA-Mangel mit ziemlicher Exaktheit bestimmen. Dennoch ist die Methode nicht als spezifisch zu bezeichnen. Es wird dabei - wie beim TGT für AHG oder PTC - sowohl Patienten-Plasma als auch Patienten-Serum gegen das jeweilige Substrat getestet. Beim TGT für PTA dient aber - im Gegensatz zu den Tests für AHG und PTC - einmal Patienten-Serum, dann Patienten-Plasma als Substrat. In diesem Testmodus liegen die Fehlerquellen. Es kann sich hier eine nicht erfaßbare Anomalie (Hemmkörper, Antikoagulantien) manifestieren und einen PTA-Mangel vortäuschen.

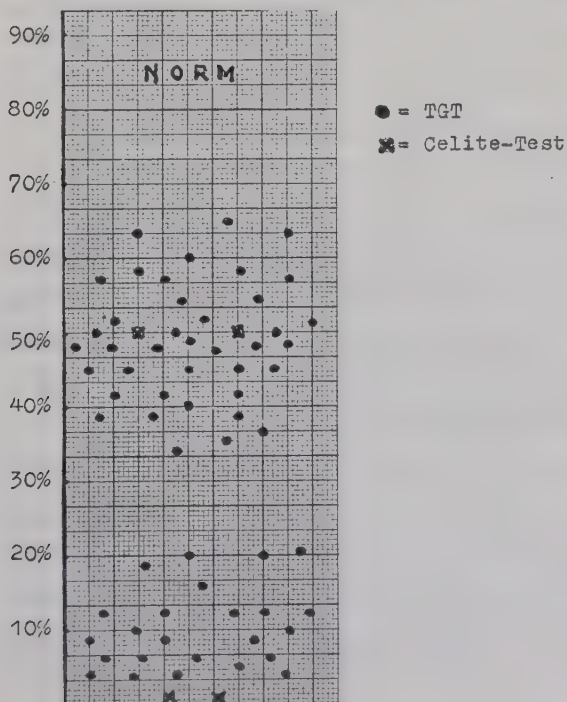
Wir fanden bei der Zusammenstellung der PTA-Werte aller PTA-Mangel-Patienten (Abb.9) als Höchstwert 65%. Dabei fiel auf (s.Abschnitt IV/1), daß ein Teil der Patienten PTA-Werte von 0 bis 20% zeigte, kein einziger Patient PTA-Werte zwischen 20% und 35% hatte, und ein weiterer Teil PTA-Werte zwischen 35% und 65% aufwies. Bei Werten über 65% kann man also nicht mehr von der Krankheit "PTA-Mangel" sprechen.

1. Filter-Gel-Test; Celite-Test

Exakter als der TGT ist der Filter-Gel-Test, den H o r o w i t z u.Mitarb.(33) beschrieben haben. A g g e l e r u.Mitarb.(1), B i g g s u.Mitarb.(7), v a n C r e v e l d u.Mitarb.(16), D u c k e r t u.Mitarb.(20), S t e g u.Mitarb.(75), S t e g e l s k e u.Mitarb.(76) sowie V r e e k e n u.Mitarb.(85) beschrieben noch den TGT als beste Methode zur Diagnostik eines PTA - Mangels. Y i n u.Mitarb.(89), S o u l i e r

u. Mitarb. (72) sowie H o r o w i t z u. Mitarb. (33) veröffentlichten große Untersuchungen über die diagnostischen Möglichkeiten mit Celite und Filter-Cel. Die Technik dieser Methode ist wesentlich schwieriger als die des TGT: Mit Hilfe einer dieser Substanzen (nach Y i n u. Mitarb. (89) 15 mg/ml) wird PTA völlig adsorbiert. Das nun sicher PTA-freie Plasma dient als Substrat bei der Untersuchung eines Patienten-Plasmas. Auf diese Weise läßt sich die PTA-Aktivität genau bestimmen. Die Schwierigkeit dabei ist jedoch, das Celite mit dem daran adsorbierten PTA durch Zentrifugieren restlos aus dem Plasma zu entfernen. Gelingt das nicht, so bewirken diese Adsorptionsmittel als Kontaktstoffe eine erhebliche

Abb. 9: Thromboplastingenerationstest bei 67 Patienten.



Aktivitätssteigerung im Inkubationsgemisch und täuschen normale PTA-Werte vor.

Dieser Test ist letztlich die Methode der Wahl, jedoch scheint die Durchführung großer Untersuchungen mit diesem Test bis jetzt noch äußerst schwierig. Die Tatsache, daß diese Testmethode erst vor kurzer Zeit entwickelt wurde (33), erklärt, daß wir von 236 Patienten nur vier finden konnten, deren PTA-Mangel mit dem Celite-Test diagnostiziert wurde. Die geringe Zahl, der auf diese Weise diagnostisch sicher gestellten Fälle, ist also keineswegs ein Argument gegen die Exaktheit des Verfahrens.

2. Mischversuche

Während Biggs und MacFarlane (7) bei ihren Untersuchungen auf Mischversuche vollkommen verzichteten, diagnostizierten Soulier u. Mitarb. (73) einen PTA-Mangel allein durch Mischversuche.

Diese Mischversuche sind sicherlich beim Ausschluß anderer Störungen wertvoll. Ebenso bieten Mischversuche bei kombinierten Defekten (3)(27)(51)(68)(85) häufig die einzige Möglichkeit einer Diagnosestellung. Bei der speziellen Erforschung eines PTA-Mangels werden jedoch die oben angeführten Tests exaktere Resultate erbringen als Mischversuche.

IV. KLINIK DES FFA-MANGELS

=====

1. Vererbung

Die Bildung eines Gerinnungsfaktors hängt wahrscheinlich von einem spezifischen Enzym ab, die Bildung eines solchen Enzyms wiederum von einem Gen. Aufgrund dessen gibt es nach B r i n k h o u s und G r a n a m (10) zwei Möglichkeiten, wie sich mutante Gene in der Erbfolge einer Hämophilie manifestieren können:

1. Das mutante Gen kann durch ungleichmäßige Enzymsynthese eine Änderung in der molekularen Struktur eines Gerinnungsproteins hervorrufen. Dadurch würde dieses funktionell abgeschwächt. Andererseits könnte das mutante Gen eine Begrenzung der Bildungsrate der Enzyme bewirken, sodaß nur gewisse Mengen eines Gerinnungsproteins mit normaler funktioneller Aktivität produziert würden. Vielleicht sind beide Mechanismen bei den Hämophilien wirksam (bei einer Störung der Hämoglobinsynthese wird ein ähnlicher Defekt vermutet). In diesem Zusammenhang prägte Linus P a u l l i n g den etwas unglücklichen Ausdruck "Molekularkrankheiten". Nicht das Molekül ist primär erkrankt, sondern seine Strukturveränderung ist Folge einer genetischen Aberration.

2. Eine einfachere Beziehung zwischen den mutanten Genen und den Gerinnungsproteinen wäre ebenfalls denkbar: Jeder Faktor selbst ist ein Proenzym oder Enzym, dessen chemische Struktur direkt auf einem Genmodell basiert. Mutationen oder stereoisomere Verschiebungen des Gens könnten so direkt in einer ähnlichen Verschiebung des Enzymmoleküls (also des Gerinnungsfaktors) resultieren.

Dieses würde damit die Spezifität für sein Substrat verlieren und einen vollständigen Gerinnungsablauf blockieren.

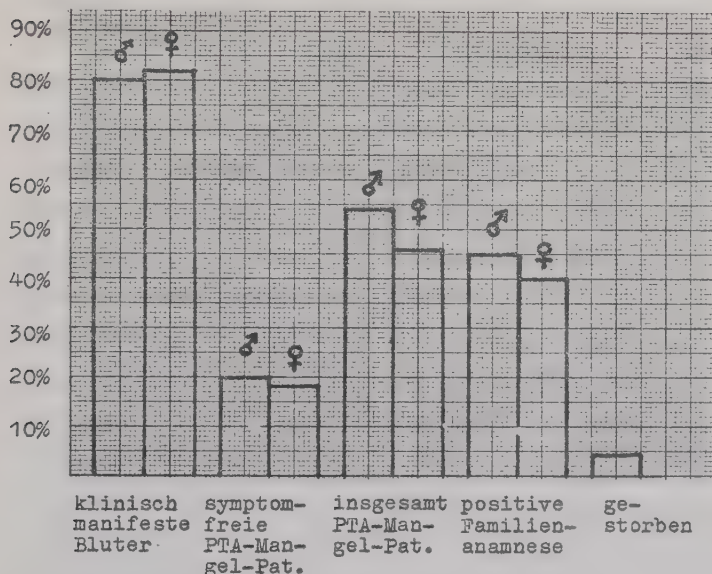
A g g e l e r u. Mitarb. (17) sowie G r a h a m u. Mitarb. (29) halten die erstgenannte Möglichkeit für die wahrscheinlichere. Ihrer Ansicht nach werden die PTA-Werte bei beiden, bei Gesunden und Blutern, durch eine kontinuierliche Serie von Isoallelen bestimmt. Bei einem totalen PTA-Mangel fehlen diese Isoallele vollkommen, die milderen Formen der Hämophilie beruhen auf der Anwesenheit verschiedener Teilstücke dieser Serie. So verursacht z.B. das Gen h^i eine Hämophilie mit 5% AHG, das Gen h^m eine mit ca. 15% AHG und das Gen h^s eine mit ca. 35% AHG. Der Vererbungsmodus und die Aufteilung dieser allelomorphen Gene läßt sich ohne weiteres auf den PTA-Mangel projizieren. Damit wäre auch die große Spanne der Normalwerte der PTA-Aktivität ebenso wie die unterschiedlichen Schweregrade des PTA-Mangels erklärt.

C a v i n s u. Mitarb. (14), D e u t s c h (19), R o s e n t h a l (62)(63), S t e f a n i n i (74), S t e g und Mitarb. (75) sowie W r i g h t (88) beschrieben den PTA-Mangel als Krankheitsbild, das dominant übertragen wird und sich mit unterschiedlicher Penetranz manifestiert. Männer und Frauen können sowohl Überträger als auch Bluter sein. Lediglich S c a r d i g l i und G u i d i (68) vermuteten die gleiche Erbfolge wie bei Hämophilie A und B.

Wir fanden (Abb. 10) 54% männliche und 46% weibliche PTA-Mangel-Patienten. Die Krankheit tritt also bei beiden Geschlechtern in gleichem Maße auf. 20 % der Männer und 18 % der Frauen mit gesichertem PTA - Mangel

blieben symptomfrei. Vielleicht mag das als Charakteristikum des PTA-Mangels angesehen werden.

Abb. 10: Prozentuale Verteilung des PTA-Mangels auf männliche und weibliche Patienten



Eine interessante Variante beschrieben R a p a p o r t , P r o c t o r , P a t c h und Y e t t r a (58): Bei der Untersuchung von 8 Familien mit PTA-Mangel ließen sich die PTA-Werte der einzelnen Patienten in zwei Gruppen aufteilen. Die erste Gruppe hatte einen schweren PTA-Mangel mit Werten bis 20 % (PTA-major); die zweite Gruppe hatte PTA-Werte zwischen 30 % und 60 % (PTA-minor). Während die erste Gruppe die bekannten Symptome zeigte, waren alle Patienten mit PTA-minor-Werten symptomfrei.

Eine ähnliche Unterteilung in zwei Gruppen ist auch in unserer Zusammenstellung (Abb.9) möglich. Von allen Patienten der PTA-minor-Gruppe in Abb.9 hatten nur zwei Blutersymptome gezeigt. Diese Feststellung läßt gewisse Zweifel an der Dominanz des Erbganges aufkommen. Es drängt sich die Vermutung auf, daß der PTA-Mangel durch ein unvollständig rezessives oder intermediäres (58) autosomales Gen übertragen würde. Bei homozygotem Erbgang zeigt sich das Bild eines schweren PTA-Mangels (PTA-major), bei heterozygotem Erbgang das eines meist symptomlosen leichten PTA-Mangels (PTA-minor). Würde nämlich der PTA-Mangel dominant vererbt werden, so müßte der Schweregrad des Erscheinungsbildes innerhalb einer Gruppe von Patienten kontinuierlich variieren. Die Frage, ob es sich um einen dominanten oder rezessiven Erbgang beim PTA-Mangel handelt, ist noch nicht eindeutig geklärt, wenngleich unsere Zusammenstellung die Ergebnisse von R a p a p o r t bestätigt. Eher dagegen als für einen dominanten Erbgang spricht auch, daß bei 45% der Männer und 40% der Frauen mit PTA-Mangel in der Familie Bluter bekannt waren (Abb.10). Bei dominantem Erbgang müßte man hier höhere Zahlen erwarten.

2. Anamnese

Wie wir aus Abb.10 entnehmen können, ergab sich bei 45% der männlichen und 40% der weiblichen PTA-Mangel-Patienten eine positive Familienanamnese. 80% der erfaßten männlichen Patienten wiesen Blutersymptome auf, bei den Frauen waren es 82%. Wenngleich bei der ausgeprägten Symptomatologie der Hämophilien A und B diese Prozentsätze deutlich höher liegen, ist es doch offenkundig,

daß auch bei einem PTA-Mangel die Familien- und die Eigenanamnese einen wesentlichen Faktor zur Klärung des Gerinnungsdefektes darstellen.

3. Symptomatologie

K ü n z e r u. Mitarb. (37) zeigten, daß bei 95% der Patienten mit Hämophilie A und B der Gerinnungsdefekt vor dem 13. Lebensjahr diagnostiziert wird. Nur bei 27% der von uns erfaßten PTA-Mangel-Patienten konnte die Diagnose vor dem 15. Lebensjahr gestellt werden. Vielleicht liegt der Grund darin, daß Spontanblutungen bei PTA-Mangel recht selten auftreten.

Abb. 11: Prozentuale Verteilung der ersten Symptome und der Diagnosestellung bei PTA-Mangel vor und nach dem 15. Lebensjahr.

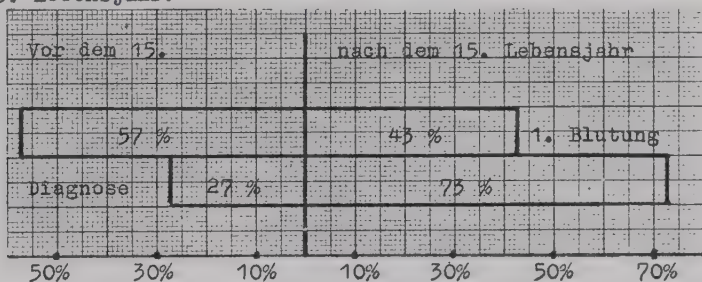
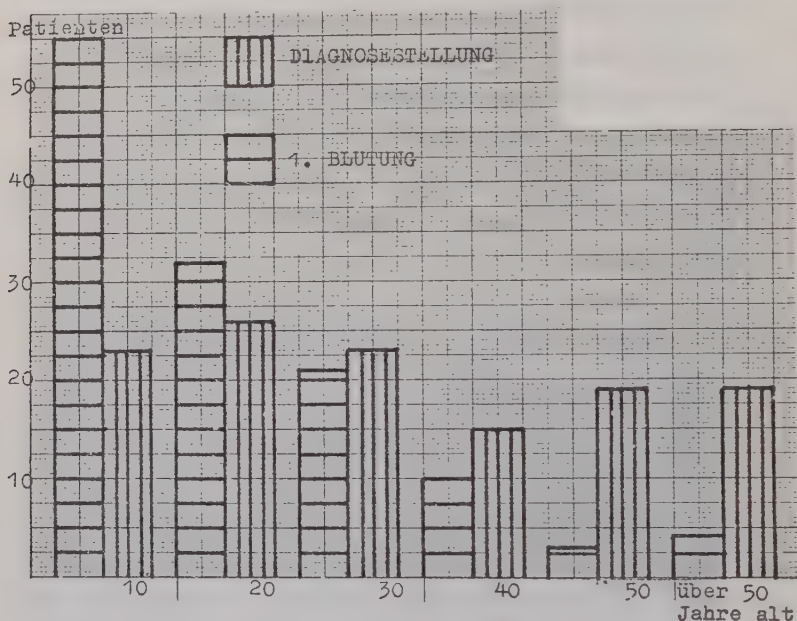


Abb. 11 zeigt weiterhin, daß bei 57% der PTA-Mangel-Patienten Blutungssymptome schon vor dem 15. Lebensjahr gefunden wurden.

In Abb. 12 sind 125 PTA-Mangel-Patienten erfaßt. Davon hatten in den ersten beiden Lebensjahren 19 Patienten schon ihre ersten Blutungssymptome. Dagegen waren insgesamt nur 17 der 125 Patienten zum Zeitpunkt der ersten pathologischen Blutung älter als 30 Jahre. Zusammenfassend kann man sagen, daß sich der PTA-Mangel frühzeitig

manifestiert, daß eine klare Diagnose jedoch in den meisten Fällen erst beim Erwachsenen gestellt werden kann.

Abb.12: Blutung und Diagnosestellung in den verschiedenen Altersstufen.



R o s e n t h a l u. Mitarb. (62)(66) fanden bei ihren PTA-Mangel-Patienten meistens Blutungen nach Traumen oder chirurgischen Eingriffen, wie größere Operationen oder nur Zahnextraktionen. W r i g h t (88) bezeichnete ebenfalls eine Blutungsbereitschaft nach Zahnextraktionen als die für den PTA-Mangel charakteristischste. Spon-tanblutungen wurden nur selten beobachtet.

Die am häufigsten gefundenen Symptome haben wir in Abb. 13 und 14 zusammengestellt. Man kann daraus ersehen,

daß abnorme Blutungen meist nach Zahnextraktionen, Tonsillektomien und anderen chirurgischen Eingriffen auftraten. Häufig fielen auch Hämatome und bei den Frauen Menorrhagien auf. Bei den Hämophilien A und B stehen dagegen Blutungen wie Nasenbluten, Hämatome und Hämarthrosen im Vordergrund, die bei PTA-Mangel fast völlig fehlen. Im Ganzen bieten die Hämophilien A und B

Abb.13: Prozentuale Verteilung verschiedener Symptome auf männliche und weibliche Patienten.

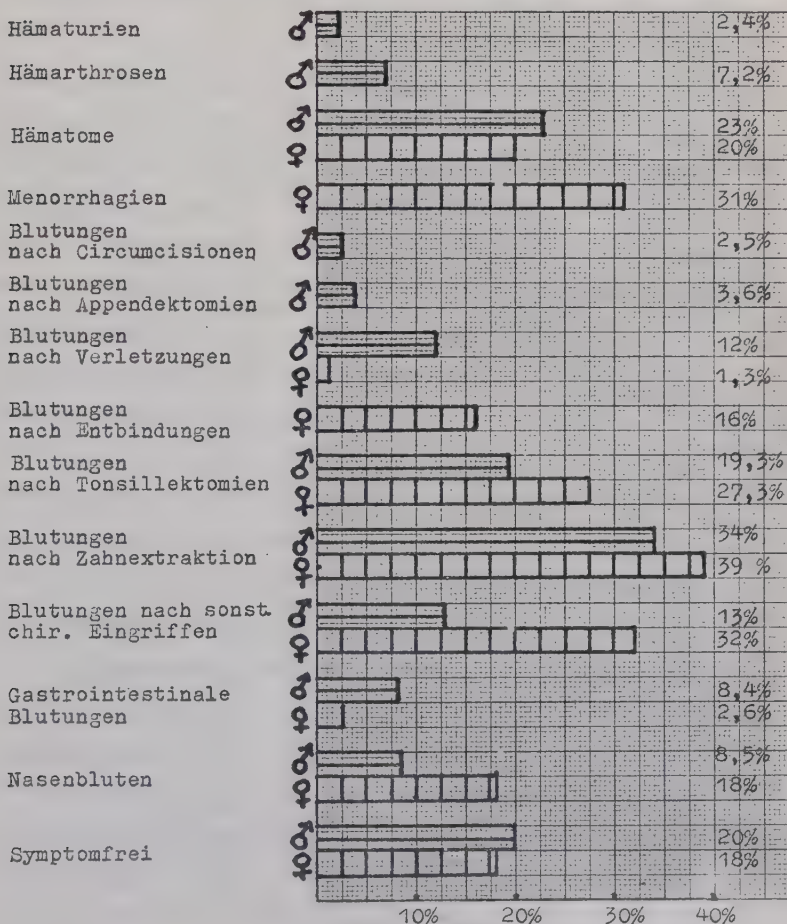


Abb. 14 Verteilung der verschiedenen Symptome von 160 PTA-Mangel-Patienten auf die einzelnen Altersstufen.

	HÄMATOME	HÄMATURIE	GASTROINTESTIN. BLUTUNGEN	BLUTUNGEN NACH ENTBINDUNGEN	HÄMARTHROSEN	NASENBLUTEN	BLUTUNGEN NACH VERLETZUNGEN	NACH CHIR. EINGRIFFEN	MENORRHAGIEN	BLUTUNGEN NACH CIRCUMCISIONEN	NACH APPENDEKTOMIEN	NACH TONSILLEKTOMIEN	NACH ZAHNENTRAKTIONEN	SYMPTOMFREI	
Neugeb.	1	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	♂
	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	♀
1. Jahr	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	♂
	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	♀
2. Jahr	1	-	1	-	-	2	1	-	-	-	-	1	-	1	♂
	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	-	♀
5. Jahr	1	-	1	-	2	-	1	-	-	1	-	3	-	-	♂
	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	1	1	1	♀
10. Jahr	4	-	-	-	1	1	3	2	-	-	-	1	3	-	♂
	2	-	-	-	-	3	-	1	-	-	-	3	3	1	♀
15. Jahr	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	2	1	♂
	-	-	-	-	-	2	-	-	5	-	-	1	1	4	♀
20. Jahr	5	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	1	3	3	♂
	1	-	1	2	1	1	-	1	3	-	-	3	7	1	♀
Erwach- sene	6	2	4	-	1	3	1	7	-	-	1	10	20	9	♂
	12	-	2	7	-	3	-	15	16	-	1	12	18	6	♀
Summe	33	2	9	9	5	22	11	29	24	2	5	37	59	27	

das Bild eines schweren Gerinnungsdefektes, während der PTA-Mangel in den meisten Fällen eine weniger starke Blutungsneigung zeigt. Die bei den erstgenannten so gefürchtete letale Blutung trat bei den uns bekannten PTA-Mangel-Kranken nur in 4,5% der Fälle auf.

4. Kombinierte Defekte

Die mathematische Wahrscheinlichkeit, daß ein PTA-Mangel z.B. mit einem AHG-Mangel kombiniert auftritt, beträgt nach P e r r y, O p f e l l und B a k e r (51) 7×10^{-10} . In der Praxis scheinen Kombinationsdefekte jedoch häufiger in Erscheinung zu treten. Die oben genannten Autoren beschrieben eine Familie, in der bei 5 männlichen Mitgliedern eine Kombination zwischen PTA- und AHG-Mangel nachgewiesen werden konnte. Ebenfalls einen kombinierten PTA- und AHG-Mangel untersuchten S c a r d i g l i und G u i d i (68). Hier handelte es sich um die Mutter eines PTA-Mangel-Patienten, die selbst PTA-Mangel hatte und als Überträgerin eines AHG-Mangels erkannt wurde. Ihr Bruder hatte eine Hämophilie A.

A n g e l o p o u l o s u. Mitarb. (3) entdeckten 4 Patienten (1 Frau, 3 Männer) die pathologische Werte der Faktoren VIII, IX und XI aufwiesen.

Ein zehnjähriger Junge mit PTA-Mangel und einem Defekt in der Thrombozytenadhäsion wurde von W h i t e u. Mitarb. (85) beschrieben. Ebenfalls über eine Kombination zwischen einem vasculären Defekt und einem PTA-Mangel berichteten F r i c k u. Mitarb. (27).

Jeder dieser kombinierten Defekte bereitete große diagnostische Schwierigkeiten. Sie dennoch aufzuklären bedurfte des Einsatzes aller derzeit bekannten Untersuchungsmethoden für Gerinnungsstörungen.

Daß sie häufiger auftreten, als rein rechnerisch zu erwarten wäre, behaupteten **A n g e l o p o u l o s** und Mitarb.(3): Es war bekannt, daß die einzelnen Faktoren im Ablauf des Gerinnungsprozesses sehr eng aneinander gekoppelt sind. Nun schloß man weiter, daß die Gene der einzelnen Gerinnungsfaktoren zu kompakten Einheiten verkettet sind, und gemeinsame Mutationen dieser Gene das Bild solcher kombinierten Defekte ergeben könnten.

5. Antikoagulantien - Hemmkörper

R a p a p o r t (56) sowie **R o d e r m u n d u.**Mitarb. (61) konnten nachweisen, daß Kumin, Hydroxykumin und Phenylindandion-Antikoagulantien die Aktivität des PTA-Faktors bzw. einer HF-PTA-Fraktion nicht beeinflussen. Daraus kann man schließen, daß der Antagonist dieser Stoffe - das Vitamin K - mit der PTA-Synthese in keinem Zusammenhang steht. Diese therapeutisch oft verwendeten Antikoagulantien beeinträchtigen also die PTA-Aktivität nicht.

Wiederholt wurden nach therapeutischen Bluttransfusionen direkt gegen PTA gerichtete Hemmkörper (Inhibitoren) gefunden. Solche beschrieben **J o s e p h s o n** und **L i s k e r** (34) sowie **R a k** und **K o v a c s**(54). In beiden Fällen gestaltete sich die Diagnose äußerst schwierig. Einmal (34) konnte die Diagnose erst nach verschiedener TGT und einer Ammoniumsulfatfällung gesichert werden, im zweiten Fall (54) gelang es nur mit Hilfe von Mischversuchen.

Q u i c k (52) beschrieb ein wertvolles Hilfsmittel, Inhibitoren auszuschließen bzw. zu verifizieren. Er konnte nachweisen, daß der Prothrombinverbrauch mit

steigenden Mengen von AHG, PTC und PTA progressiv ansteigt. Diese Beziehung zwischen Prothrombinverbrauch und den Gerinnungsfaktoren ist eine lineare Funktion. Eine lineare Beziehung erhält man aber nur dann, wenn kein Hemmkörper gegen einen dieser Faktoren im Blut oder Plasma des Patienten aktiv ist.

6. Besonderheiten des PTA-Mangels

Die Verteilung der Hämophilien A : B : C beträgt nach F r i c k (25) 81,8% : 10,9% : 7,3%. Bei den verschiedenen Bluterfamilien fand er ein Verhältnis von 86,9% : 10,5% : 2,6%. S c h m u t z l e r s (69) Untersuchungen ergaben 74% : 15% : 11%. Nach A n g e l o p o u l o s u. Mitarb. (3) tritt ein AHG-Mangel unter 10.000 Menschen einmal auf, ein PTC-Mangel unter 100.000 und ein PTA-Mangel unter 500.000.

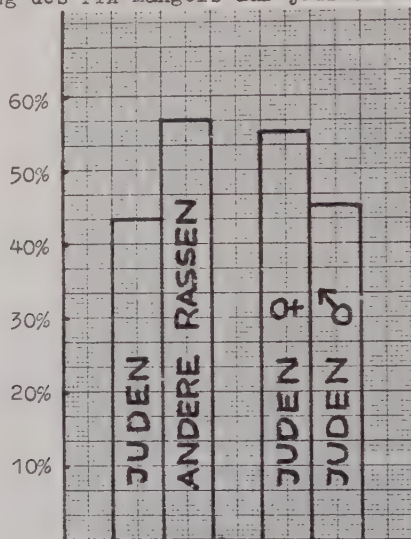
Verschiedene Forscher konnten bei ihren PTA-Mangel-Patienten wiederholt Spontan remissionen feststellen, die typischen hämorrhagischen Krisen gegenüberstanden.

Dieses Phänomen beschrieben A n g e l o p o u l o s und Mitarb. (3), v a n C r e v e l d u. Mitarb. (16), R o s e n t h a l u. Mitarb. (62), S c h m u t z l e r (69) sowie W i f f e l s und W a l p o t (86). Eine spezielle Ursache läßt sich dafür wohl kaum finden. In diesem Zusammenhang ist eine Statistik von O e h m e (45) interessant, die bei Hämophilien eine größere Blutungsbereitschaft im Winter erkennen ließ (meteorologische Einflüsse werden auch bei anderen Krankheiten diskutiert, z.B. Magenulcus etc.).

Bemerkenswert scheint noch ein Ergebnis von R a p a p o r t u. Mitarb. (58): Von 8 Familien mit PTA-Mangel waren 7

jüdischer Herkunft. Auch B i g g s u. Mitarb. (9) fanden von 200 Hämophilen in England 140 Patienten mit AHG-Mangel und nur 3 mit PTA-Mangel, alle drei waren Juden.

Abb. 15: Verteilung des PTA-Mangels auf jüdische und andere Patienten.



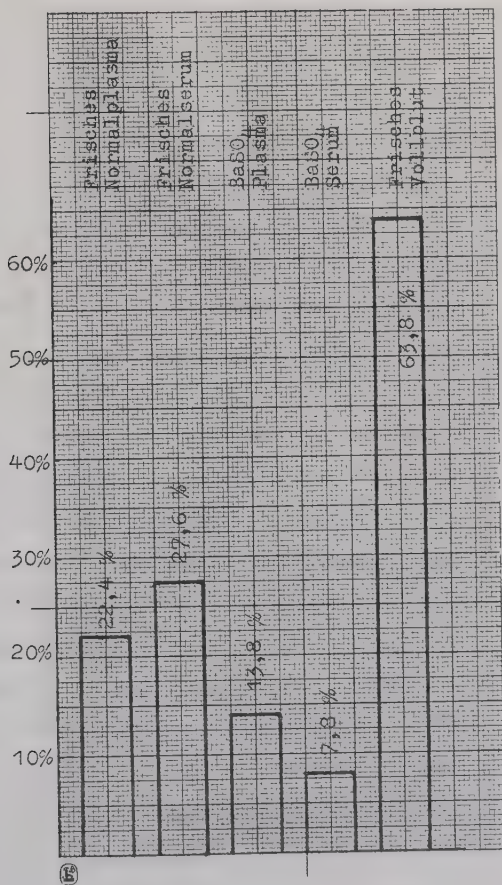
Immerhin sind auch 43% der von uns erfaßten PTA-Mangel-Patienten Juden. Das ist ein relativ hoher Prozentsatz, insbesondere hinsichtlich des statistischen Verhältnisses zwischen Juden und Nichtjuden innerhalb der Gesamtpopulation.- Dieser vermeintliche Zusammenhang mag auch für das quantitativ sehr unterschiedliche Auftreten des PTA-Mangels in verschiedenen Gebieten sprechen (New York mit prozentual starker jüdischer Bevölkerung: AHG- : PTA-Mangel = 50 : 50).

7. Prognose

Die Prognose des PTA-Mangels ist günstig. Von 160 Patienten, deren Diagnose PTA-Mangel geklärt war,

starben 7 an Blutungszwischenfällen, das sind 4,5 %.
Zwei Patienten starben an Blutungen nach Tonsillektomie,
ein Kind an unstillbarem Nasenbluten, ein weiterer
Patient durch schwere Blutungen nach einer Zahnextraktion
und drei durch Verletzungen mit unstillbaren Nachblutungen.

Abb. 16: Erfolgreiche Therapie in Prozent der Fälle



V. THERAPIE

=====

Eine Transfusion von 500 ml frischem normalem Plasma läßt bei einem schweren PTA-Mangel eines Erwachsenen die Konzentration des PTA im Blut theoretisch von 0 % auf 15 % ansteigen. Nach Q u i c k (52) garantiert dieser Wert eine zeitlich begrenzte, wirkungsvolle Hämostase, die kleinere Operationen durchaus gestattet. Die Wirkung einer solchen Transfusion soll, wie D e u t s c h (19) berichtete, bis zu einer Woche anhalten. H e n r y u. Mitarb. (32) empfahlen zu diesen Transfusionen noch hohe Dosen Vitamin B und C. Die Gerinnungsstörungen aller PTA-Mangel-Patienten von C a v i n s u. Mitarb. (14) ließen sich mit dieser Therapie korrigieren. R a k und K o v a c s (54) stehen wegen der Gefahr einer Hemmkörperbildung solchen Transfusionen skeptisch gegenüber. In einem anderen Falle mit Inhibitorbildung gegen PTA war eine Austauschtransfusion die einzige Möglichkeit, den Patienten auf eine Operation vorzubereiten. In vielen Berichten stand zu lesen, daß vor einer klaren Diagnosestellung die übermäßigen Blutungen mit Laspackungen oder Druckverbänden behandelt wurden. In den allermeisten Fällen blieben diese Versuche, die Blutung endgültig zu beherrschen, vergeblich. Nach der Klärung der Diagnose führten fast ausschließlich Transfusionsbehandlungen zum Ziele. Häufig wurde eine kombinierte Therapie mit Serum und Plasma, oder Plasma und Frischblut durchgeführt.

Abb. 16 zeigt, daß etwa 64 % der Fälle mit Frischblut behandelt wurden, frisches Normalserum in 28 % und frisches Normalplasma in 22,4 % der Fälle verwendet wurde.

Hierbei überrascht, daß nur bei sehr wenig PTA-Mangel-Patienten das theoretisch so effektvolle "gelagerte" Blut, Plasma oder Serum benutzt wurde. Dennoch besteht kein Zweifel, daß eine normale Blutkonserve sicher den gleichen therapeutischen Erfolg hat wie Frischblut.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Plasma-Thromboplastin-Antecedent ist ein β_2 - oder γ -Globulin, es läßt sich mit 25 % bis 33 %igem Ammoniumsulfat aus Plasma ausfällen. Man findet PTA hauptsächlich in den Cohnschen Fraktionen IV-1, etwas weniger in I und III, gar nicht in IV-4 und V.

Adsorbiert wird Faktor XI durch BaSO_4 , BaCO_3 , Al(OH)_3 und Seitz-Filter nur in geringen Mengen. Vollständig kann es an Celite, Filter-Cel oder ähnliche Substanzen adsorbiert werden, mit deren Hilfe sich auch eine exakte Isolierung durchführen läßt: Das adsorbierte PTA kann mit 7 %iger NaCl-Lösung wieder eluiert und gereinigt dargestellt werden. Bei tiefen Temperaturen ist PTA sehr stabil. Erst bei $+ 56^\circ \text{C}$ setzt nach drei Stunden eine teilweise Zerstörung ein, bei $+ 62^\circ \text{C}$ ist es bereits nach 20 Minuten vollkommen inaktiviert.

Der Gerinnungsablauf beginnt durch die Adsorption eines gegen den Hageman Faktor (HF) gerichteten Inhibitors, wodurch HF aktiviert wird. Der aktivierte HF reagiert

seinerseits mit PTA und aktiviert dieses. So entsteht der 3. prothromboplastische Faktor, der Antihämophile Faktor-C (AHF-C). Im weiteren Verlauf reagiert AHF-C mit AHF-A (AHG) und AHF-B (PTC). Daraus resultiert die Bildung des Plasmathromboplastins. Es erreicht seine volle Aktivität jedoch erst nach Reaktionen mit dem Thrombocytenfaktor 3, dem Faktor IV, Faktor V und Faktor X.

Durch die Kontaktaktivierung des HF läßt sich auch die Aktivitätssteigerung des PTA während einer Lagerung erklären.

Wertvolle Hinweise zur Erkennung eines PTA-Mangels geben die Bestimmungen der Gerinnungs- und Rekalkifizierungszeit. Eine weitere Untersuchung, die immer pathologische Werte bei einem PTA-Mangel ergibt, ist der Prothrombinverbrauchstest, der für Gerinnungsstörungen der Vorphase als spezifisch angesehen werden kann. Der Thromboplastin-generationstest ermöglicht eine gute Differentialdiagnose zwischen AHG-, PTC- und PTA-Mangel. Die einzige Methode, die für den PTA-Mangel als spezifisch gilt, ist der Filter-Cel-Test. Mischversuche sind nur bei komplizierten Gerinnungsstörungen (wie Hemmkörper gegen PTA, kombinierte Defekte) indiziert. Dabei können sie allerdings die einzige Möglichkeit zur Klärung der Diagnose darstellen.

Die Mehrheit der Autoren fordert für den PTA-Mangel eine nicht geschlechtsgebundene, autosomal dominante Erbfolge. Wir können die Ergebnisse von R a p a p o r t u. Mitarb. (58) bestätigen, die einen rezessiven (intermediären) Erbgang eher vermuten lassen, als einen dominanten.

Insgesamt fanden wir in den uns erreichbaren Veröffentlichungen 236 Patienten (128 männliche, 108 weibliche) mit PTA-Mangel. 57 % der Patienten hatten ihre ersten Blutungssymptome vor dem 15. Lebensjahr, 43 % danach. Die überwiegende Mehrheit der Patienten hatte bis zum 30. Lebensjahr eine erste auffällige Blutung. Bei den Männern mit sicherem PTA-Mangel waren 20 % bis zum Zeitpunkt der Untersuchung symptomfrei, bei den Frauen 18 %. Die Diagnose PTA-Mangel wurde nur bei 27 % vor dem 15. Lebensjahr gestellt, bei 73 % in einem höheren Alter. 45 % der Männer und 40 % der Frauen gaben eine positive Familienanamnese an.

Die Blutungstendenz ist bei PTA-Mangel so gering, daß die meisten Patienten als Ursache ihrer ersten Blutung äußere Einwirkungen, wie Verletzungen und chirurgische Eingriffe, angeben. Die meistgenannten Symptome sind Blutungen nach Zahnextraktionen, Tonsillektomien und anderen chirurgischen Eingriffen. Bei Frauen finden sich häufig Menorrhagien.

43 % der uns bekannten PTA-Mangel-Patienten sind Juden, was vermuten läßt, daß Juden bevorzugt von diesem Leiden befallen sind. Außerdem beschreiben viele Autoren hämorrhagische Krisen und Spontanremissionen bei PTA-Mangel, deren Ursachen jedoch nicht näher erklärt werden können.

Nicht nur die Tatsache, daß von den uns erreichbaren PTA-Mangel-Kranken nur 4,5 % an ihrem Gerinnungsdefekt verstorben sind, sondern hauptsächlich die geringe Blutungstendenz des PTA-Mangels veranlaßt uns, die Prognose als günstig zu bezeichnen.

Therapeutisch kommen Frischblut, Serum- und Plasma-
Transfusionen in Betracht. In besonders schweren
Fällen sind Austauschtransfusionen indiziert.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aggeler, P.M., Hoag, M.S., Wallerstein, R.O.,
Whissell, D.

The mild hemophilias: Occult deficiencies
of AHF, PTC and PTA frequently responsible
for unexpected surgical bleeding.

Amer.J.Med. 30,48 (1961)

- (2) Aggeler, P.M., White, S.G., Spaet, T.H.
Deuterohemophilia: Plasma Thromboplastin
Factor B-Deficiency, Plasma Thromboplastin
Component (PTC) Deficiency, Christmas-Dis-
ease, Hemophilie B.

Blood 9,246 (1954)

- (3) Angelopoulos, B., Kourepi, M., Vicatou, N.,
Mourdjinis, A. Th.

Hemophilia due to combined deficiency of
AHG, PTC and PTA factors.

Acta haemat. 31,36 (1964)

- (4) Bachmann, F., Duckert, F., Fisch, U.,
Streuli, F. Gerber, D., Koller, F.
Der Gerinnungsdefekt beim kongentialen PTA-
Mangel

Schw. Med. Wschr. 88.1037 (1958)

- (5) Bassi, L.
Sindrome emofilia da deficit di PTA.

Acta paed. Lat. 5.473 (1955)

- (6) Biggs, R., Douglas, A.S.
The Thromboplastin-Generation Test.

J.Clin.Path. 6,23 (1953)

- (7) Biggs, R., Macfarlane, R.G.
Diagnosis of the hemophiloid states.

Acta haemat. 20,118 (1958)

- (8) Biggs, R., Macfarlane, R.G.
Hemophilia and related conditions: A survey
of 187 cases.

Brit.J.Haemat. 4,1 (1958)

- (9) Biggs, R., Sharp, A.A., Margolis, J.
Hardisty, R.M. Stewart, I., Davidson, W.M.
Defects of the early stages of blood
coagulation. A report of four cases.
Brit.J.Haemat. 4,177 (1958)
- (10) Brinkhous, K.M., Graham, J.B.
Hemophilia and haemophiloid states.
Blood 9.254 (1954)
- (11) Büttler, R., Röhrig, S., Siegenthaler, P.,
Moechlin, S.
A. special hemophilic syndrome.
Acta haemat. 22,292 (1959)
- (12) Caen, J., Bernard, J.
Syndrome hemorrhagique du au défaut du
facteur prothromboplastique de Rosenthal
(P. T. A.)
Sang 27, 249 (1956)
- (13) Campbell, E.W., Mednicoff, I.B., Dameshek, W.
Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)
Deficiency.
Arch.Intern.Med. 100,232 (1957)
- (14) Cavins, J.A., Wall, R.L.
Clinical and laboratory studies of PTA-
Deficiency.
Amer.J.Med. 29,444 (1960)
- (15) Chevallier, P., Samama, M., Bilski-Pas-
quier, G., Fiehrer, A.
Epistaxis intermittente avec permanence d'une
mauvaise consommation de la prothrombine.
Discussion d'une maladie de Rosenthal.
Sang 29,65 (1958)
- (16) van Creveld, S., Veder, H.A.
Haemorrhagische diathese doo outbreken
van de PTA-Faktor.
Kindergeneeskde. 23,317 (1955)
- (17) Cutillo, A., Gargana, N., Ragoli, C.
Anicini, M.
Nine cases of PTA-Deficiency.
Min.Med. 53,170 (1962)

- (18) Deutsch, E.
Die hämophilieähnlichen hämorrhagischen
Diathesen.
Berg.Inn.Med.u.KHLkd. 5,553 (1954)
- (19) Deutsch, E.
Verschiedene Formen der Hämophilie
Throm.et.Diath.Haemorrh. 1,93 (1957)
- (20) Duckert, F. Flücking, P., Issenschmid, H.,
Matter, M. Vogel-Meng, I., Koller, F.,
A modification of the thromboplastin
generation test.
Acta haemat. 12,197 (1954)
- (21) Eck, H.
Über rätselhafte Blutungen.
Z.gez.inn.Med. 7,271 (1952)
- (22) Egeberg, O.
A family with Antihemophilic C-Faktor
(AHC = Plasma Thromboplastin Antecedent)
Deficiency without bleeding tendency.
Scand.J.clin.Lab.Invest.
14,478 (1962)
- (23) Egeberg, O.
Assay of Antihemophilic A., B., and C.
Factors by onestage cephalin systems.
Scand.J.clin.Lab.Invest.
13,140 (1961)
- (24) Fisch, U., Duckert, F., Koller, F.
Neue Möglichkeiten für die Abklärung
von Gerinnungsstörungen.
Schw.Med.Wschr. 88,1045 (1958)
- (25) Frick, P.G.
The relativ incidence of AHG-, PTC- and
PTA deficiency. A report of 55 cases.
J.Lab.clin.Med. 43,860 (1954)
- (26) Frick, P.G., Bachmann, F., Duckert, F.
Vascular anomaly associated with Plasma
Thromboplastin Antecedent deficiency.
J.Lab.clin.Med. 54,680 (1959)

- (27) Gallick, H., Hyndmann, L.A., MacCall, K.B.
The preparation of PTA and its assay with
purified clotting components.
Blood 15,404 (1960)
- (28) Gouttas, A., Tsevrenis, H., Priovolos, J.,
Fessas, Ph., Mandalaki, T.
Syndrome hémorrhagique du au défaut facteur
prothromboplastique thermolabile. Hemo-
philie C.
Sang 28,141 (1957)
- (29) Graham, J.B., McLendon, W.W., Brinkhous, K.M.
Mild hemophilia: an allelic form of the
disease.
Am.J.M.Soc. 225,46 (1953)
- (30) Grasso, M., Quinté, V.
Su un caso di emofilia da difetto associato
die AHG e di PTA.
Min.ped. 8,1153 (1956)
- (31) Heinrich, H.G., Habermann, P.
Zur Frage der Vererbungsbedingung bei Koa-
gulopathien.
Dtsch.Med.Wschr. 2,71 (1959)
- (32) Henry, J.I., Rosenthal, R.L., Hoffmann, I.
Spontaneous hemorrhages caused by PTA-
deficiency.
J.Amer.med.Ass. 162,272 (1956)
- (33) Horowitz, H.J., Wilcox, W.P., Fujimoto, M.M.
Assay of PTA with artifically depleted normal
Plasma.
Blood 22,35 (1963)
- (34) Josephson, A.M., Lisker, R.
Demonstration of a circulating anticoagulant
in PTA Deficiency.
J.clin.Invest. 37,148 (1958)
- (35) Koller, F.
Is hemophilia a nosologic entity?
Blood 9,286 (1954)

- (36) Künzer, W.

Untersuchungen über den Mangel an Serum-
ständigen thromboplastinbildenden Faktoren
im Nabelvenenblut.

Ztschft, Kinderhkd. 85,364 (1961)

- (37) Künzer, W., Kämmerer, B.

Zur Erstmanifestation der Hämophilie im
Kindesalter.

Münch.Med.Wschr. 2,2381 (1962)

- (38) Lehmann, W.

Erblichkeitsprobleme bei der Blutkoagulierung

Symp.Gen.Haemat.Rom (1959)

- (39) Lewis, J.H., Didisheim, P.

Differential diagnosis and treatment in
hemorrhagic disease.

Arch.Intern.Med. 100,157 (1957)

- (40) Lisker, R., Josephson, A.M., Werbin, G.,

Spapiro, C.M., Rosenzvaig, S.

The correction of a hemorrhagic diasthesis
in preparation for surgery. The correction
of PTA-deficiency.

Arch.Intern.Med. 100,474 (1957)

- (41) MacFarlane, R.G.

Hemophilia, Christmas disease, and matters
of the terminology.

Blood 9,258 (1954)

- (42) Mammen, E., Gross, R.

Blutplättchen und gerinnungsaktive Plasma-
proteine. Ein kurzer Abriß ihrer Funktion
und Pathologie.

Blut 8,109/171 (1962)

- (43) Meneghini, P., Mazzucco, C., Felini, P.

Emofilia familiare da difetto associato
di AHG e di PTA.

Med.Intern. 10,345 (1955)

- (44) de Nicola, P., Mazetti, G.M.
Rilievi thrombelastografici sulla terapia
trasfusionale in sindromi emofiliche da
deficit di AHG, PTC e PTA.
Haematologica 39,361 (1955)
- (45) Oehme, J.
Hämophilie im Kindesalter
Kinderärztl. Praxis, Leipzig 1957
- (46) Oehme, J.
Persönliche Mitteilungen
- (47) Oehme, J.
Über die physiologischen Grundlagen der
Blutstillung Neugeborener.
Mschr. f. KHLKDE. 112,447 (1964)
- (48) Oehme, J., Hagitte, C.
PTA-Mangel Hämophilie.
Klin.Wschr. 33,841 (1955)
- (49) Olivi, O., Mugnaini, P.
Sindrome emofilia sa dificienza dei fattori
plasmatic PTA e PTC.
La Clin.Ped. 38,31 (1956)
- (50) Pavlovsky, A.
Present concepts of hemophilia
Blood 9,291 (1954)
- (51) Perry, S., Opfell, R., Baker, M.
Combined deficiencies of PTA and AHG with
vasculare fragility.
Blood 16,1184 (1960)
- (52) Quick, A.J.
Fundamental aspects of hemophilia
Acta haemat 20,115 (1938)
- (53) Quick, A.J.
On the nature and diagnosis of hemophilia
Blood 9,265 (1954)
- (54) Rak, K., Kovács, J.
Die sogenannte Hämophilie C.
Med.Welt 45,2349 (1961)

- (55) Ramot, B., Angelopoulos, B., Singer, K.
PTA-Deficiency.
Arch.Intern.Med. 95,705 (1955)
- (56) Rapaport, S.I.
PTA levels in patients receiving coumarin anticoagulants and in patients with Laennec's cirrhosis
Proc.Soc.exp.Biol. 108,115 (1961)
- (57) Rapaport, S.I., Ames, S.B., Mikkelsen, S.
Evidence that glass increases plasma PTA-activity.
J.Lab.clin.Med. 52,624 (1958)
- (58) Rapaport, S.I., Proctor, R.R., Patch, M.J., Yettra, M.
The mode of inheritance of PTA-deficiency: evidence for the existence of major PTA and minor PTA-deficiency.
Blood 18,149 (1961)
- (59) Rapaport, S.I., Schiffmann, S., Patch, M.J., Ware, A.O.
A simple specific one-stage assay for PTA-activity.
J.Lab.clin.Med. 57,771 (1961)
- (60) Ratnoff, O.D., Rosenblum, J.M.
Role of Hageman-factor in the initiation of clotting by glass. Evidence that glass frees Hageman-factor from inhibition.
Amer.J.Med. 25,160 (1958)
- (61) Rodermund, O.E., Schneider, W., Egli, H.
Über das Verhalten des Hageman-Faktors und des PTA unter Hydroxykumarin und Phenylindandiongaben.
Thromb.Diath.Haemorrh. 5,595 (1961)
- (62) Rosenthal, R.L.
Hemophilia and hemophilia-like disease caused by deficiencies in plasma Thromboplastin factors.
Amer.J.Med. 17,57 (1954)
- (63) Rosenthal, R.L.
PTA-deficiency in man: clinical, coagulation, hereditary and therapeutic aspects.
J.Clin.Invest. 33,961 (1954)

- (64) Rosenthal, R.L.
PTA: Properties and role in the clotting mechanism.
Fed.Proc. 13,284 (1954)
- (65) Rosenthal, R.L., Dreskin, O.H., Rosenthal, N.
New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third Plasma-Thromboplastin-Factor.
Proc.Soc.exp.Biol. 82,171 (1953)
- (66) Rosenthal, R.L., Dreskin, O.H., Rosenthal, N.
PTA-deficiency: Clinical, coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease.
Blood 10,120 (1955)
- (67) Rosenthal, R.L., Gendelmann, E.
Properties of PTA in relation to blood coagulation.
J.Lab.clin.Med. 45,123 (1955)
- (68) Scardigli, G., Guidi, G.
Severe coagulation anomalies in a family of hemophiliacs.
Acta haemat. 16,338 (1956)
- (69) Schmutzler, R.
Zur Differenzierung der hämophilen Syndrome.
Medizinische 2,1189 (1957)
- (70) Schneider, W., Rodermund, O.E., Egli, H.
Das normale Thrombelastogramm.
Thromb.Diath.haemorrh. 7,35 (1962)
- (71) Soulier, I.P., Larrieu, M.J.
Déficit en 3ème facteur prothromboplastique plasmatique. Rapparts entre le PTA et le factor Hageman.
Thromb.Diath.haemorrh. 2,1 (1958)
- (72) Soulier, I.P., Prou-Wartelle, O.
New data on Hageman-factor and PTA. The role of contact in the initial phase of blood coagulation.
Brit.J.Haemat. 6,88 (1960)

- (73) Soulier, I.P., Wartelle, O., Menache, D.
Hageman trait with PTA-deficiency; the role of
contact of blood with glass.
Brit.J.Haemat. 5,121 (1959)
- (74) Stefanini, M.
Hemophilia: Specific entity or syndrome.
Blood 9,273 (1954)
- (75) Steg, R.F., Gores, R.J., Thompson, J.H., Owen, C.A.
Bleeding due to a deficiency of Plasma Thromboplastin
Antecedent (PTA) and Plasma Thromboplastin
Component (PTC).
Oral Surg. 13,671 (1960)
- (76) Stegelske, R.F., Gores, R.J., Hurn, M.M., Owen, C.A.
Bleeding from deficiency of Plasma Thromboplastin-
Antecedent coagulation-factor.
Oral Surg. 10,225 (1957)
- (77) Stocker, H., Yin, E.T., Duckert, F.
Neue Beobachtungen bei einer hämorrhagischen
Diathese.
Schw.Med.Wschr. 92,1365 (1962)
- (78) Telo, W., Pretolani, E.
A case of sporadic hemophilia due to a deficiency
of the factors PTA and PTC.
G.Clin.Med. 37,1557 (1956)
- (79) Thomas, D.P., Wessler, S., Reimer, S.M.
The relation of factor XII, XI and IX to hyper-
coagulable states.
Thromb.Diath.Haemorrh. 9,90 (1963)
- (80) Tocantins, L.M.
Hemophilic syndromes and hemophilia.
Blood 9,281 (1954)
- (81) Todd, M., Wright, I.S.
Factor XI (PTA) deficiency with no hemorrhagic
symptoms.
Thromb.Diath.Haemorrh. 11,187 (1964)

- (82) Voss, D.
Standardisierung von Tests - Erfassung von Störungen im "intrinsic-system" der Blutgerinnung unter den Bedingungen der maximalen Kontaktaktivierung mit Celite.
Thromb.Diath.haemorrh. 12,295 (1964)
- (83) Vreeken, J., Hoorweg, P.G.
Een ernstige stollingsstoornis, zonder haemorrhagische diathese, veroorzaakt door een tekort aan PTA.
Nederl.T.Geneesk. 101,582 (1957)
- (84) de Vries, S.I., Braat van Straaten, M.A.J.
Hemorrhagic diathesis as the result of severe deficiency of Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA, Factor XI).
Thromb.Diath.haemorrh. 11,167 (1964)
- (85) White, I.G., Yunis, E., Colliander, M., Krivit, W.
Prolonged bleeding time in a patient with PTA-deficiency: observations and correction of the bleeding time by platelet transfusions.
J.Ped. 63,1081 (1963)
- (86) Wiffels, M., Walpot, L.
Een zeldzaam geval van haemorrhagisch diathese veroorzaakt door tekort aan PTA.
Nederl.T.Geneesk. 102,815 (1958)
- (87) Willi, H.
Blutungskrankheiten bei Neugeborenen.
Erg.Inn.Med. 2,467 (1951)
- (88) Wright, I.S.
Zusammenfassung der Eigenschaften der beiden neuen mit internationalen Symbolen versehenen Gerinnungsfaktoren.
Blut 8,102 (1962)
- (89) Yin, E.T., Duckert, F.
Purification of factor IX or its precursors.
Isolation of a HF-PTA-Fraction.
Thromb.Diath.haemorrh. 6,215 (1961)
- (90) Yin, E.T., Duckert, F.
The formation of intermediate Product I in a purified system. The role of factor IX or its precursors and of HF-PTA-Fraction.
Thromb.Diath.haemorrh. 6,224 (1961)

LEBENS LAUF

Als Sohn des Kaufmannes Hans v.Mengden und seiner Ehefrau Anny, geborene Selig, wurde ich am 7.Juni 1939 in Bad Mergentheim geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium, an dem ich 1958 mein Abitur machte.

Mit dem Studium der Medizin begann ich an der Universität Würzburg, in Mainz absolvierte ich das Vorphysikum und das Physikum. Danach studierte ich in Innsbruck (Österreich), München und schließlich wieder in Würzburg, wo ich im Januar 1964 mein medizinisches Staatsexamen mit der Note gut bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit begann an der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg. An der Universitäts-Kinderklinik in Freiburg bereitete ich mich unter der Leitung von Professor Dr.Künzer auf meine Promotion vor. Meine weitere Medizinalassistententätigkeit führte mich nach Bad Mergentheim und Duisburg.

